FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

978

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude, Léon JEANNEY
né le 22 septembre 1941 à PARIS
Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1966

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HEMATIES FOETALES DANS LE SANG MATERNEL AU COURS DU POST-PARTUM.

M. R. MERGER

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude, Léon JEANNEY
né le 22 septembre 1941 à PARIS
Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES HEMATIES FOETALES DANS LE SANG MATERNEL
AU COURS DU POST-PARTUM.

M. R. MERGER

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

MM.

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544321_0037

A Monsieur le Professeur R. MERGER

Professeur de Clinique Obstétricale à l'HÔpital
Saint-Antoine à PARIS

qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur J.P. GUILLAUMIN

Chef de Service de la Maternité du Centre Hospitalier
de Saint-Denis (Seine-Saint Denis)

qui a bien voulu nous proposer ce sujet de
thèse et nous a guidé de ses conseils.

A Monsieur le Docteur CORDIER

Docteur en Pharmacie,
Directeur du Laboratoire de Microbiologie du Centre Hospitalier de Saint-Denis,

et à son Assistant, Monsieur le Docteur MADELINE

dont les recherches nous ont permis la réalisation de cette thèse.

A Monsieur le Médecin-Général-Inspecteur BORON

Professeur agrégé du Val de Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes

A Monsieur le Médecin-Commandant SEPETJIAN

Directeur des Etudes à l'Ecole du Service de
Santé Militaire.

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur FAVRE

Professeur agrégé du Val de Grâce
Directeur de l'Ecole d'Application du Service
de Santé des Armées.

A Monsieur le Médecin Général PAGES

Professeur agrégé du Val de Grâce
Sous-directeur de l'Ecole d'Application du
Service de Santé des Armées

A Monsieur le Médecin Colonel CHAIZE

Directeur des Etudes de l'Ecole d'Application
du Service de Santé des Armées.

A mes Maîtres de l'Externat des Hôpitaux de PARIS :

Monsieur le Docteur GUENIN

Monsieur le Docteur GUILLAUMIN

Monsieur le Professeur LAMOTTE

Monsieur le Professeur MERKLEN.

PLAN DE LA THESE

CHAPITRE I

Introduction : exposé du but de la thèse.

CHAPITRE II

Rappel historique.

CHAPITRE III

Méthodes de détection des hématies du foetus dans le sang maternel.

CHAPITRE IV

Etudes personnelles - Critères envisagés - Résultats.

CHAPITRE V

Discussion des résultats - Essai d'interprétation .

CONCLUSIONS .

BIBLIOGRAPHIE .

C H A P I T R E . I

INTRODUCTION

Il y a déjà plus de vingt ans, afin d'expliquer l'origine des accidents d'immunisation foeto-maternelle, LEVINE (I94I) puis WIENER (I944) ont mis en doute l'efficacité de la barrière placentaire, admettant la possibilité du passage d'hématies foetales dans la circulation maternelle.

Par la suite, notamment depuis les travaux de KLEIHAUER et BETKE (I957), ce passage transplacentaire d'hématies foetales a été prouvé par divers auteurs.

Le but de notre travail est de vérifier tout d'abord l'existence de cette "transfusion foeto-maternelle", en recherchant la présence d'hématies foetales dans le sang de la mère les premiers jours suivant l'accouchement.

D'essayer d'apprécier la fréquence relative de ce passage et la valeur qu'il faut lui accorder :

- Dans le cadre des incompatibilités RHESUS entre mère et enfant.
- Dans le cadre des incompatibilités dans le système ABO.
- Dans le cadre des compatibilités sanguines.

Nous nous proposons en outre d'étudier la fréquence de ce passage dans les cas de manoeuvres endo-utérines (en premier lieu de césariennes), et l'influence possible de la parité sur sa fréquence.

oCo

CHAPITRE II

RAPPEL HISTORIQUE

C'est en 1954 que CHOWN, par un procédé d'agglutination différentielle, put mettre en évidence la présence d'hématies foetales dans le sang maternel en nombre faible.

En 1957 KLEIHAUER et BETKE décrivent la technique de recherche des hématies à hémoglobine foetale dans un sang adulte, qui porte leur nom. Nous étudierons plus loin cette méthode, qui leur permit de découvrir un passage foeto-maternel fréquent. Le résultat de leurs travaux publiés en 1960 montre la présence de globules rouges à hémoglobine foetale (HbF) chez 71°/₀ des accouchées.

De nombreux autres auteurs, pour la plupart Anglo-Saxons mais également Français ont fait au cours de ces dernières années des publications dans le même sens : ZIPURSKY et Coll. (1959), SALZBERG (1959), FINN et Coll. (1961), TAYLOR et KULMAN (1961), LEWI et Coll. (1961), FRASER et RAPER (1962), BRAUN (1963), NEIMANN et Coll. (1963) ont découvert des hématies à HbF en effectuant des prélèvements de sang maternel soit au cours des derniers mois de la grossesse, soit au cours du post-partum. Leurs conclusions s'accordent sur la fréquence du passage transplacentaire de sang foetal dans les jours précédant l'accouchement.

Au moment du post-partum, qui nous intéresse plus directement, les résultats se situent généralement entre 15 et 50°/₀, sans atteindre le chiffre trouvé par KLEIHAUER (71°/₀).

Il faut préciser que certains auteurs ont légèrement modifié la technique préconisée par KLEIHAUER, quant à la composition du réactif employé.

Mais à la suite de ces travaux, si les différents auteurs concluent à la réalité des transfusions sanguines foeto-maternelles, ils restent très prudents dans l'interprétation de ce fait et sur sa fréquence réelle. Ainsi NEIMANN et Coll. (dans "Les cahiers du Collège de Médecine des Hôpitaux de PARIS" - 1963, p. 719-721), après avoir discuté la preuve de l'origine foetale des hématies à HbF découvertes chez la mère, écrivent : "La fréquence de la découverte de globules rouges à HbF au cours de la grossesse, l'augmentation souvent importante et rapide d'un jour à l'autre, notamment au moment de l'accouchement, montrent sans aucun doute la réalité du passage transplacentaire d'érythrocytes de l'enfant. Elle ne permet cependant pas d'en chiffrer avec certitude la fréquence".

Il est à noter que la méthode de coloration de KLEIHAUER a été également utilisée dans le but de rechercher l'origine de certaines anémies aiguës du nouveau-né. En effet, dans certains cas, la numération des hématies à HbF dans le sang maternel est fortement positive, expliquant par là même les signes cliniques présentés par l'enfant (hypotrophie, fragilité et surtout pâleur visible dès la naissance et strictement isolée de tout processus hémolytique ou hémorragique externe ou interne).

L'examen hématologique pratiqué chez l'enfant peut préciser s'il s'agit d'un passage foeto-placentaire aigu et récent ou ancien, plus modéré, mais répété; il existe alors des signes de régénération et de dystrophie (microcytose, hypochromie, anisocytose, réticulocytose et érythroblastose).

Il s'agit donc là d'une véritable hémorragie foeto-maternelle, heureusement très rare, mais dont la possibilité doit être connue et dont la cause est facilement mise en évidence par la pratique du test de KLEIHAUER. Citons à ce sujet le travail de Mme DEVIN(Thèse - Nancy 1962).

C'est à partir de ces données que nous avons effectué des recherches d'hématies à HbF chez un certain nombre d'accouchées.

Mais il convient auparavant de rappeler les méthodes de détection des hématies foetales dans le sang maternel et d'exposer la technique que nous avons utilisée.

oOo

C H A P I T R E III

METHODES DE DETECTION DES HEMATIES FOETALES DANS LE SANG MATERNEL

Pour expliquer le passage d'hématies foetales dans le sang de la mère on fait intervenir un manque d'étanchéité de la paroi villositaire et les différences de pression de part et d'autre. La fragilité de cette paroi augmenterait à mesure qu'évolue la grossesse du fait d'un mécanisme physiologique de sénescence.

Le dépistage de l'hémorragie foeto-maternelle est essentiellement basé sur les propriétés différentes des hémoglobines foetale (HbF) et adulte (HbA).

Disons d'abord quelques mots des Méthodes Sérologiques d'agglutination différentielle.

Ce sont les premières méthodes qui ont été utilisées pour mettre en évidence la présence d'hématies foetales dans le sang maternel (CHOWN - 1954).

Très intéressantes en théorie, elles sont délicates à réaliser. Elles exigent tout d'abord qu'il y ait des différences antigéniques. De plus elles sont peu sensibles si le nombre d'hématies foetales est faible, c'est-à-dire dans la plupart des cas, ainsi que l'on écrit NEIMANN et Coll. "L'emploi de la technique d'agglutinations différentielles est malaisé parce que la population mineure d'hématies est trop faible. Néanmoins par l'utilisation d'anticorps fluorescents, LEE et VASQUEZ ont pu prouver le passage transplacentaire d'érythrocytes".

Aussi utilise-t-on surtout les propriétés différentes des hémoglobines foetales et adulte.

Deux propriétés de l'hémoglobine foetale ont été utilisées :

a - Résistance de l'HbF à la dénaturation alcaline (SINGER).

Elle permettrait un dosage très précis, le pourcentage d'HbF dans un sang adulte ne devant pas dépasser 0,75 °/₀₀.

En fait cette méthode est peu employée.

b - Résistance de l'HbF à l'élution acide qui permet une différenciation sur des frottis fixés que l'on colore ensuite.

La technique de KLEIHAUER étant celle que nous avons utilisée nous allons l'étudier d'une manière plus détaillée.

Elle repose sur le principe suivant : l'HbA précipitée par séchage et par l'action de l'alcool à 80° est soluble dans un tampon phosphate acide-citrique pH 3,2 - 3,4. L'HbF est soluble très lentement dans ces conditions.

(L'HbS et l' HbC se comportent comme l'HbA).

TECHNIQUE

1 - Prélever du sang frais hépariné ou citraté qu'on laisse sécher à l'air (pas plus de 60 minutes).

Colorer ensuite au GIEMSA . Sécher.

2 - Fixer à l'alcool à 80° pendant 1 à 2 minutes. Rincer à l'eau. Sécher (dans ces conditions les lames peuvent être gardées 2 jours au réfrigérateur).

3 - Incubation dans une solution tampon à pH 3,3 à l'étuve à 37° pendant au moins IO minutes.

Composition du tampon :

- solution A : PO_4HNa_2 0,2 M
- solution B : acide citrique 0,I M

Mélanger 25 millilitres de A avec environ 75 millilitres de B.

Ajuster à pH 3,3 au pH-mètre.

Ce tampon peut être gardé en permanence dans une étuve à 37°. Il peut servir plusieurs fois, (mais il est bon de ne pas le garder trop longtemps car il se développe souvent des colonies mycéliennes).

4 - Rincer à l'eau du robinet. Sécher.

A ce stade les globules contenant de l'HbF apparaissent réfringents et brillants, les globules contenant de l'HbA apparaissent comme des cellules vides, le contour seul étant visible, véritables "fantômes" d'hématies, comme l'ont écrit des auteurs ayant étudié ce sujet.

La numération des globules à HbF a été faite en comptant le nombre d'hématies pour IOO champs microscopiques.

Il est également possible d'exprimer le résultat en nombre d'hématies à HbF par millimètre cube de sang maternel, en effectuant un calcul simple (1).

Une fois numérées les hématies à HbF, il s'est agit d'adopter un critère de positivité de ce test.

Ce problème est le suivant : peut-on sans risque d'erreur affirmer que le test est positif lorsqu'on a découvert une seule hématie à HbF pour IOO champs microscopiques ? Sinon à partir de quel nombre d'hématies à HbF pourra-t-on affirmer la positivité du test ?

Le premier terme de cette alternative soulève immédiatement une autre question : le sang d'un sujet adulte peut-il dans certains cas contenir des hématies à HbF ? Pour tenter d'y répondre nous avons recherché des globules rouges à HbF chez IOO sujets adultes de sexe masculin , pris au hasard parmi les hospitalisés et les consultants du centre hospitalier de Saint-Denis (Seine-St Denis) : dans 2 cas seulement le test s'est révélé positif, faiblement d'ailleurs : 1 à 2 hématies à HbF par IOO champs microscopiques. Chez les 98 autres sujets absolument aucune hématie à HbF n'a été mise en évidence.

Les recherches de NEIMANN et Coll. vont dans le même sens : après une étude sur 20 donneurs de sang adultes, aucune hématie intacte n'a été découverte par ces auteurs.

Un autre fait est également intervenu pour motiver notre choix : chez les IOO premières accouchées que nous avons testées nous avons admis comme positif tous les cas où l'on trouvait au moins 1 hématie à HbF pour IOO champs ; c'est ce que nous avons appelé le "critère large". Par la suite nous avons été plus sévères, ne considérant comme positifs que les cas où au moins 8 hématies à HbF étaient découvertes pour IOO champs microscopiques ; c'était alors le "critère rigoureux". Les résultats ont dû modifier notre position : dans ce critère

rigoureux" nous trouvions une très faible proportion de tests positifs, inférieure aux résultats des autres chercheurs. On conçoit d'ailleurs combien il est arbitraire de fixer un chiffre minimum pour considérer le test positif.

Aussi, vu la proportion infime d'hématies à HbF trouvée chez les sujets de référence (sujets adultes de sexe masculin : 2°/₀ de résultats positifs ; statistique de NEIMANN chez 20 donneurs de sang adultes : aucun résultat positif), nous a-t-il paru plus équitable d'adopter le critère large pour l'ensemble de nos recherches, à savoir : test positif pour au moins 1 hématie à HbF pour I00 champs microscopiques. Cette position comporte à notre avis moins de risques d'erreur que celle, arbitraire, fixant un chiffre minimum d'hématies pour affirmer la positivité du test.

oOo

(1) Note : Calcul du nombre d'hématies à HbF par millimètre cube de sang maternel.

Nous donnons un exemple chiffré pour avoir une idée de la concentration des globules rouges foetaux dans le sang maternel.

On admet qu'un champ microscopique contient environ 250 hématies (à Hb A), soit 25.000 hématies pour I00 champs.

Supposons que l'on ait découvert 25 hématies à HbF pour I00 champs.

Il suffit de numérer la malade : on déduit aisément le nombre d'hématies à HbF par mm3.

- soit dans notre exemple 4.000.000 d'hématies à HbA chez la mère,
- nombre d'hématies à HbF par mm3 :

$$\frac{25 \times 4.000.000}{25.000} = 4.000 \text{ hématies à HbF/mm3}$$

CHAPITRE IV

ETUDES PERSONNELLES ET RESULTATS .

Les recherches ont été faites à la Maternité du Centre Hospitalier de Saint-Denis (Chef de Service : Docteur GUILLAUMIN). Elles portent sur une période de 1 an (du I5 mai I965 au I5 mai I966).

Les prélèvements ont été effectués exclusivement pendant le post-partum (du Ier au IOe jour suivant l'accouchement).

La recherche d'hématies foetales dans le sang maternel a été systématique chez les femmes RHESUS négatif ; elle a été également faite dans de nombreux cas de césariennes, quel que soit le groupe sanguin de la malade.

Ainsi que nous l'avons exposé dans le précédent chapitre nous avons renoncé à employer deux critères de positivité, un "critère large" pour les IOO premiers cas et un "critère rigoureux" pour les autres. Sont donc considérés comme positifs tous les cas où ont été découvertes 1 ou plus d'une hématie à HbF pour IOO champs microscopiques.

L'étude des dossiers des accouchées chez lesquelles le test de KLEIHAUER a été pratiqué nous a permis d'établir des listes tenant compte de la parité de la mère, du terme de l'accouchement, de la modalité de l'accouchement (accouchement normal ; application de forceps ; césarienne) et de la délivrance (délivrance naturelle complète, délivrance artificielle), des cas de révision utérine, enfin du groupe sanguin de la mère et de l'enfant. Malheureusement ce dernier n'a été recherché que lorsque la mère était Rhésus Négatif.

Chez certaines femmes la recherche d'hématies à HbF a été effectuée une seule fois. La plupart ont subi plusieurs prélèvements (2, 3 ou 4 suivant les cas), ce qui comporte certainement un risque d'erreur. Cela nous amène à

évoquer dès à présent un problème dont nous n'avons pas eu connaissance par les divers auteurs ayant fait des recherches similaires.

En effet lorsque les prélèvements ont été répétés au cours du post-partum, nous avons parfois eu des résultats contradictoires : test positif puis négativation quelques jours plus tard, et surtout, ce qui est plus préoccupant, test négatif les premiers jours et positif les jours suivants. Néanmoins, nous avons considéré ces cas comme positifs, la découverte d'hématies foetales chez la mère objectivant (ou étant censée objectiver) un passage transplacentaire. Nous essaierons plus loin d'interpréter ce fait.

Voyons maintenant les résultats que nous avons obtenus :

1 - Le total des recherches, effectuées chez 322 femmes, montre un test positif au moins une fois chez 90 d'entre elles soit 27,9 °/₀ de résultats positifs.

2 - Dans le cadre des manoeuvres endo-utérines (césariennes, délivrance manuelle, révision utérine) sur 86 cas 37 présentaient un test de KLEIMAUER positif, soit 43 °/₀.

3 - Nous avons dénombré 144 cas d'incompatibilité RHESUS théoriquement possible. Dans 34 d'entre eux le test était positif, soit 23,6 °/₀.

4 - Parmi les cas de compatibilité sanguine (mère et enfant isogroupe, ou enfant O Rhesus négatif) chez 19 mères sur 44 on a découvert des hématies à HbF soit 43,2°/₀.

5 - Le cas des Incompatibilités dans le système ABO a montré 11 tests positifs sur un total de 49 recherches effectuées, soit : 22,4 °/₀.

6 - Influence de la parité :

Elle semble en fait influencer peu, avec une légère majorité de tests positifs chez les multipares (29,2 °/₀) contre 23,8 °/₀ de tests positifs chez les primipares et 24,7 °/₀ chez les secondipares.

Nous résumons ces résultats dans le tableau I.

	Nombre de femmes chez qui a été pratiqué le test	Nombre de femmes présentant un test positif	Pourcentage de positivité
Total	322	90	27,9 °/o
Manoeuvres endo-utérines	86	37	43 °/o
Incompatibilité Rhésus	I44	34	23,6 °/o
Sangs compatibles	44	I9	43,2 °/o
Incompatibilités ABO	49	II	22,4 °/o

TABLEAU I

A titre de comparaison nous avons noté dans le tableau II les résultats globaux trouvés par divers auteurs au cours de ces dernières années (d'après NEIMANN et Coll..I963).

Auteurs	Année	Pourcentage des résultats positifs
KLEIHAUER et BETKE	I960	7I°/o
ZIPURSKY et Coll.	I960	2I °/o
SALZBERG	I959	28,8 °/o
TAYLOR et KULMAN	I96I	I7 °/o
FINN et Coll.	I96I	II,7 °/o
LEWI et Coll.	I96I	29 °/o
FRASER et RAPER	I962	I6 °/o (groupes non compatibles) 3I°/o (groupes compatibles)
BRAUN	I963	50 °/o
NEIMANN et Coll.	I963	30°/o

C H A P I T R E V

DISCUSSION DES RESULTATS - ESSAIS D'INTERPRETATION

1 - Discussion des résultats globaux.

Il parait difficile d'accorder une valeur absolue aux résultats globaux que nous avons obtenus.

En effet, diverses remarques s'imposent :

Si les prélèvements ont tous bien été effectués au cours du post-partum, ils intéressent des cas différant selon la date même du prélèvement par rapport à l'accouchement, selon le mode d'accouchement et de délivrance, selon la compatibilité ou l'incompatibilité sanguine entre mère et enfant.

Nous avons essayé de déterminer l'influence de la précocité du prélèvement en notant les tests positifs dans les quarante-huit premières heures suivant l'accouchement . Paradoxalement nous n'obtenons ainsi que 20°/₀ tout au plus de tests positifs (au lieu de 27,9 °/₀ pour les prélèvements étalés sur les dix premiers jours du post-partum), ce qui semble montrer que la précocité du prélèvement n'est pas déterminante.

Il est illusoire d'attacher une importance absolue au chiffre représentant la fréquence du passage transplacentaire des hématies foetales : les résultats très variables trouvés par les divers auteurs qui ont étudié ce problème le montrent bien (cf. Tableau II).

Pour avoir une idée plus exacte de la fréquence de ce passage il eut fallu s'adresser à des observations comparables : par exemple I00 cas d'accouchements normaux à terme et de délivrance naturelle, en prélevant le sang maternel à 2

ou 3 reprises à jour fixe. NEIMANN et Coll. (1963) effectuant des prélevements immédiatement après l'accouchement obtiennent 30°/. de tests positifs (19 sur 62 cas de grossesses normales).

Notre résultat global se situe néanmoins dans l'ordre de fréquence des résultats des autres auteurs. Il permet de confirmer une nouvelle fois la réalité du passage transplacentaire d'érythrocytes foetaux dans le sang maternel chez un nombre non négligeable d'accouchées.

2 - Le résultat obtenu dans le cadre des Manoeuvres endo-utérines (test de KLEIHAUER positif dans 43 °/. des cas) comporte, comme le résultat global, une incertitude liée aux dates de prélèvement différentes selon les cas et à la méconnaissance de la compatibilité ou non des sangs maternel et foetal. Il s'adresse cependant à des observations comparables.

La relative fréquence de ce passage a déjà été notée précédemment. Son origine semble aisément expliquée par le traumatisme placentaire dû à la césarienne ou à la délivrance manuelle provoquant des brèches qui permettent un passage accru des globules rouges.

La conséquence logique est d'éviter autant que possible ces manoeuvres dans les cas où l'on craint une incompatibilité sanguine entre mère et foetus.

3 - Cas des incompatibilités RHESUS

Nous avons classé dans ce groupe tous les cas où, la mère étant Rhésus Négatif, l'enfant s'est révélé (après recherche de son groupe sanguin) être Rhésus Positif.

Il convient de considérer d'une part les observations où l'incompatibilité Rhésus est théoriquement possible (c'est-à-dire la plupart) et d'autre par les quelques observations où la preuve d'une réaction immunitaire de la mère a été découverte soit au cours de la grossesse (présence d'agglutinines anti-Rhésus dans le sang maternel), soit après la naissance de l'enfant (ictère précoce, test de Coombs positif sur le sang du cordon).

Nous n'avons noté qu'une seule observation de test de KLEIMAUER positif avec présence d'agglutinines chez la mère avant l'accouchement. Par ailleurs chez cinq femmes ayant présenté des agglutinines, ou dont l'enfant a dû être exsanguiné le test de KLEIHAUER était négatif.

Ce chiffre est faible : HARTEMANN et Coll. (I964) signalent 7 cas d'incompatibilité Rhésus ayant nécessité une exsanguino-transfusion chez l'enfant, avec présence d'hématies à HbF dans le sang maternel.

En ce qui concerne les observations où l'incompatibilité Rhésus est seulement théoriquement possible nous avons trouvé des hématies à HbF chez 33 femmes, sur un total de I39 examens pratiqués (soit : 23,8 °/o des tests positifs). Ce résultat implique la réalité du passage donc une possibilité d'immunisation en cas de grossesse ultérieure.

Le fait que nous n'ayons découvert qu'un seul test positif dans les cas d'incompatibilité prouvée sérologiquement ne signifie cependant pas qu'aucun passage transplacentaire d'hématies foetales ne s'est produit dans les cinq autres cas, mais bien au contraire que si elles ont passé la barrière placentaire, elles ont probablement été hémolysées.

Est-il possible de définir une conduite pratique à partir de ces résultats?

Tout d'abord la recherche d'hématies foetales chez la mère après l'accouchement n'est pas logique si l'on veut essayer de prévenir les accidents d'incompatibilité Rhésus.

En outre le fait de découvrir des hématies à HbF chez une femme Rh- et dont l'enfant est Rh+ signifie seulement qu'il y a une possibilité d'immunisation ultérieure et non que celle-ci s'est produite.

La pratique du test de KLEIHAUER au cours du 9e mois de la grossesse est certes possible et le test s'est même fréquemment révélé positif (NEIMANN et coll.) , mais elle ne permet pas d'augurer de l'avenir chez les femmes ne présentant pas dans leur sérum d'agglutinines anti-rhésus.

Aussi pensons-nous que le test de KLEIMAUER pratiqué chez les femmes Rhésus Négatif, s'il peut avoir une valeur théorique dans la compréhension des phénomènes d'immunisation, ne peut se substituer à la surveillance clinique

et biologique de la mère pendant la grossesse et de l'enfant après l'accouchement, telle qu'on la pratique couramment actuellement.

4 - Cas des sangs compatibles

L'étude du test de KLEIHAUER dans les cas de comptabilité sanguine entre mère et foetus intéresse, dans notre statistique, uniquement des femmes Rh- (c'est seulement dans ce cas que le groupe sanguin de l'enfant nous est connu). Cela élimine la plupart de nos cas de césariennes (la mère étant alors le plus souvent Rhésus Positif) et permet donc d'accorder une valeur assez grande aux résultats.

Nous rappelons que nous avons considéré comme compatibles tous les cas où mère et enfant étaient strictement de même groupe, mais aussi les cas où l'enfant était de groupe O Rhésus Négatif.

La proportion relativement forte des tests positifs a déjà été notée par FRASER et RAPER (I962). Ils trouvaient alors 3I °/₀ de tests positifs.

Notre résultat : 43,2°/₀ de positivité du test de KLEIHAUER peut s'expliquer par la tolérance maternelle pour des hématies "étrangères" mais ne renfermant pas d'antigènes et par conséquent non susceptibles de provoquer une réaction immunitaire maternelle.

A notre sens c'est dans ces cas que l'on doit avoir l'idée la plus exacte sur la fréquence du passage transplacentaire d'hématies foetales, fréquence qui serait donc assez importante.

Il n'est peut être pas fortuit qu'à l'instar de FRASER et RAPER nous trouvions une proportion de tests positifs, dans les cas de sangs compatibles double de celle trouvée dans les cas de sangs non compatibles.

FRASER et RAPER :	sangs compatibles : 3I°/₀	Incompatibles : I6 °/₀
Etudes personnelles :	" : 43,2°/₀	" : 22,4°/₀

5 - Incompatibilités dans le système ABO.

Les cas d'incompatibilité théorique dans le système ABO comprennent également une majorité d'observations où la mère est Rhésus Négatif et l'enfant Rhésus Positif.

En effet, sur les 11 tests positifs que nous avons dénombrés, dans 2 cas seulement il s'agit d'une incompatibilité ABO théorique pure(mère et enfant Rh-).

Alors que FINN et Coll. (I96I) n'ont noté aucun test positif en cas d'incompatibilité ABO, nous en trouvons II cas sur 49 recherches (22,4 °/₀).

Il faut sans doute rechercher dans les phénomènes d'intolérance maternelle à ces globules rouges étrangers la raison de ce résultat nettement inférieur à celui trouvé en cas de compatibilité sanguine.

6 - Problème des tests notés positifs ou négatifs selon la date du prélèvement.

Nous avons déjà dit un mot (Cf.chapitre IV) des cas où, la recherche d'hématies à HbF chez une même femme ayant été effectuée à plusieurs reprises au cours du post-partum, certains prélèvements se sont avérés positifs, d'autres négatifs.

La première explication à envisager est une erreur de laboratoire, mais le nombre même de ces cas la rend peu vraisemblable : dans 27 cas sur les 90 tests positifs de notre statistique nous avons obtenu des résultats contradictoires selon la date à laquelle le prélèvement a été effectué.

Parmi ces 27 cas, il en est 9 où le test de KLEIHAUER, positif les premiers jours du post-partum, se négative au 6e ou au 8e jour. On peut considérer ces cas comme relevant d'un processus d'élimination des hématies à HbF, soit par des phénomènes immunologiques (en cas d'incompatibilité sanguine entre mère et enfant), soit qu'il s'agisse d'hématies foetales senescentes (passage transplacentaire déjà ancien).

Mais dans I8 cas, les recherches d'hématies à HbF dans le sang de la mère, négatives au début du post-partum, sont devenues positives par la suite (du 4e au 8e jour), parfois avec une négativation secondaire. Ce phénomène est difficile à interpréter.

Parmi ces cas on dénombre I0 césariennes, 6 accouchements normaux à terme, 1 accouchement prématuré, 1 siège.

Pour tenter une explication à ce fait il faudrait envisager l'éventualité d'une "stase" des globules rouges foetaux au niveau de l'utérus, favorisée peut-

être par la rétraction de cet organe après la délivrance, suivie d'une libération secondaire de ces hématies dans la circulation maternelle. Nous n'avons malheureusement aucun argument clinique ou biologique permettant d'étayer cette hypothèse.

oOo

C O N C L U S I O N S

1 - La recherche des hématies à hémoglobine foetale au cours du post- partum s'étant révélée positive dans près de 28 °/₀ des cas globaux nous avons pu confirmer la possibilité d'un passage transplacentaire d'hématies foetales dans le sang de la mère.

Trop de variables entrent en jeu pour qu'on puisse cependant chiffrer avec exactitude la fréquence de ce passage.

2 - La fréquence de cette transfusion foeto-maternelle est plus grande en cas de manoeuvres endo-utérines (césariennes ; délivrances manuelles; révisions utérines).

3 - La fréquence de découverte d'hématies foetales dans le sang maternel est également plus forte lorsqu'il existe une compatibilité sanguine dans le système ABO entre mère et enfant.

4 - Le passage des hématies du foetus dans le sang de la mère existe dans les cas d'incompatibilité sanguine (incompatibilité RHESUS ou ABO) mais sa fréquence ne peut être apprécié exactement en raison des phénomènes immunitaires.

Il permet cependant d'expliquer les accidents de sensibilisation RHESUS et ABO.

5 - L'intérêt pratique de la recherche des hématies foetales dans le sang maternel semble faible :

Pratiquée dans le post-partum chez les femmes Rhésus Négatif elle permettrait , lorsqu'elle est positive, une surveillance sérologique et clinique spécialement attentive en cas de nouvelle grossesse, et d'éviter, dans la mesure du possible, les manoeuvres endo-utérines au moment de l'accouchement.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

M. R. MERGER

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
M. J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - CREGER, W.P. et STEELE M.R.-

"Human foeto-maternal passage of erythrocytes".
New England J. Med. 1957 (256- I58).

2 - ZIPURSKY A., POLLOCK J., NEELAND P., CHOWN B. et ISRAEL L.G.-

"Transplacental passage foetus red blood cells and pathogenesis of Rh-immunisation during pregnancy"
LANCET, 1963, 2 , 489.

3 - I.D. FRASER et A.B. RAPER .-

"Observation of compatible and incompatible foetal red cells in the maternal circulation".
British med. J. n° 5300 - 303 (Août 1962).

4 - Mme DEVIN C.-

"Transfusion foeto-maternelles"
Thèse (Nancy-1962)

5 - N. NEIMANN, M. PIERSON, A. PETERS, P. DELESTABLE et A. DUPREZ.-

"Le passage des hématies du foetus dans la circulation maternelle".
Cahier. Coll. Med. Hop. Paris : 719-721-1963 (4e année).

6 - J.E.DOOTLIDGE

"Foetal hemorrage into the maternal blood stream"
Am. J. Obst. Gyn. 84-486 (Août 1962).

7 - B.F. ANDREWS et J.W. THOMSON -

"Materno-foetal transfusion ; a common phenomenon".
PEDIATRICS, 29, 400, 1962.

8 - J. HARTMANN, A. PETERS, P. DELLESTABLE et A. DUPREZ.-

" La perméabilité placentaire aux hématies et ses conséquences néo-natales".
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. de Langue Française. p. I88-I92, NANCY - Fév. I964.

9 - LEE R.E. et VASQUEZ J.J.-

"Immuno-chemical évidence for transplacental passage of erythrocytes"
Lab. Investig. I962, II, 580.

IO - PEARSON H.A. et DIAMOND L.K.-

"Foeto maternal transfusions"
J. Dis. Child. I959, 97, 267.

ooo

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535:18—93
535:18—62